

# 赖诺普利迟释型缓释片的制备及其体外释放研究<sup>Δ</sup>

石雷<sup>1\*</sup>, 徐莹莹<sup>1</sup>, 刘晓鸣<sup>2</sup>(1.台州职业技术学院, 浙江台州 318000; 2.浙江华海药业股份有限公司, 浙江台州 317024)

中图分类号 R944.4; R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)13-1818-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.13.28

**摘要** 目的:制备赖诺普利迟释型缓释片,并对其体外释放度进行测定。方法:以羟丙甲纤维素(HPMC)为片芯骨架材料,乙基纤维素为阻滞材料,聚乙二醇(PEG)为致孔剂,利用包衣技术制备赖诺普利迟释型缓释片。以6、10、16、22 h的累积释放度( $Q_{6h}$ 、 $Q_{10h}$ 、 $Q_{16h}$ 、 $Q_{22h}$ )为指标,采用正交试验优化HPMC型号、用量和PEG用量,并进行验证。比较自制赖诺普利迟释型缓释片、自制赖诺普利缓释片芯和市售赖诺普利片在0.1 mol/L盐酸溶液中22 h内的 $Q_0$ 。结果:最优处方为HPMC型号为K100M,占片芯质量比例为35%,PEG比例为40%,即600片赖诺普利迟释型缓释片中含赖诺普利18 g、乳糖54 g、HPMC(K100M)48 g、PEG 1.6 g、10%聚维酮乙醇溶液适量、硬脂酸镁1%、微粉硅胶1%、乙基纤维素2.4 g;所制3批赖诺普利迟释型缓释片的 $Q_{6h}$ 、 $Q_{10h}$ 、 $Q_{16h}$ 、 $Q_{22h}$ 的均值分别为11.17%、29.55%、62.38%、82.63%。自制赖诺普利缓释片芯 $Q_{10h}$ 达80%以上, $Q_{14h}$ 为95.60%;市售赖诺普利片的 $Q_{5min}$ 即达80%以上, $Q_{1h}$ 为97.95%;自制赖诺普利迟释型缓释片 $Q_{6h}$ 仅为13.97%, $Q_{22h}$ 为84.12%,其释放特征符合零级动力学模型。结论:成功制得体外延迟4 h释放药物,并可缓慢释放22 h的赖诺普利迟释型缓释片。

**关键词** 赖诺普利;迟释;缓释;片剂;制备;释放度

## Study on Preparation and *in vitro* Release Rate of Lisinopril Delayed-onset Sustained-release Tablet

SHI Lei<sup>1</sup>, XU Ying-ying<sup>1</sup>, LIU Xiao-ming<sup>2</sup>(1.Taizhou Vocational&Technical College, Zhejiang Taizhou 318000, China; 2.Zhejiang Huahai Pharmaceuticals Co., Ltd., Zhejiang Taizhou 317024, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare Lisinopril delayed-onset sustained-release tablet, and to determine the *in vitro* release rate. METHODS: Lisinopril delayed-onset sustained-release tablet was prepared by coating technology using hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) as matrix material, ethyl cellulose as retarding material and polyethylene glycol (PEG) as porous agent. With 6, 10, 16 and 22 h accumulative release rate ( $Q_{6h}$ ,  $Q_{10h}$ ,  $Q_{16h}$ ,  $Q_{22h}$ ) as index, the orthogonal test was used to optimize the type and the amount of HPMC and the amount of PEG, and the test was used to verify the preparation process. Self-made Lisinopril delayed-onset sustained-release tablet, self-made Lisinopril sustained-release tablet core and commercially available Lisinopril tablet were compared about  $Q_{22h}$  in 0.1 mol/L HCl. RESULTS: The optimized technology was HPMC K100M with ratio in tablet core quality of 35% and polyethylene glycol of 40%, that was 600 tablets contained lisinopril 18 g, lactose 54 g, HPMC (K100M) 48 g, PEG 1.6 g, appropriate amount of alcoholic solution of 10% polyvinylpyrrolidone, magnesium stearate 1%, gum acacia 1%, ethyl cellulose 2.4 g. The average value of  $Q_{6h}$ ,  $Q_{10h}$ ,  $Q_{16h}$ ,  $Q_{22h}$  of 3 batches of Lisinopril delayed-onset sustained-release tablets were respectively 11.17%, 29.55%, 62.38%, 82.63%.  $Q_{10h}$  of self-made Lisinopril sustained-release tablet core was more than 80%, and  $Q_{14h}$  of it was 95.60%;  $Q_{5min}$  of commercially available Lisinopril tablet was more than 80% and  $Q_{1h}$  of it was 97.95%;  $Q_{6h}$  of self-made Lisinopril delayed-onset sustained-release tablet was just 13.97%, and  $Q_{22h}$  of it was 84.12%. Its release characteristics conformed to zero-order kinetic model. CONCLUSIONS: Lisinopril delayed-onset sustained-release tablet, which can delay drug release for 4 h and release slowly for 22 h, is prepared successfully.

**KEYWORDS** Lisinopril; Delayed-onset; Sustained-release; Tablet; Preparation; Release rate

赖诺普利(Lisinopril)是口服长效血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂,不经肝代谢,自身具有活性,通过抑制ACE来减少血管紧张素I(Ang I)转化为血管紧张素II(Ang II),从而产生持续降压作用<sup>[1-3]</sup>。赖诺普利不良反应轻微,体内无蓄积,临床常用于高血压和心力衰竭的治疗<sup>[4]</sup>。

人体血压呈昼夜节律性变化,凌晨2:00—4:00时血压最低,随后逐渐升高,清晨6:00—8:00时达到峰值。常规高血压药物为清晨服用,但研究表明睡前服药患者发生心血管事件的比例为清晨服药者的1/3<sup>[5]</sup>。择时释药系统能在预定时间释

放药物,可根据疾病发病的节律性特点设计给药,是抗高血压药物新剂型的研究方向<sup>[6-8]</sup>。本研究以羟丙甲纤维素(HPMC)为片芯骨架材料、乙基纤维素(EC)为阻滞材料、聚乙二醇(PEG)为致孔剂,利用包衣技术制备了赖诺普利迟释型缓释片,并对其体外释放度进行了考察。

## 1 材料

### 1.1 仪器

1220型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);UV-1801型紫外-可见分光光度计(北京瑞利分析仪器有限公司);BSA224S型电子天平(德国Sartorius公司);TDP-5型单冲压片机(泰州天泰制药机械厂);BY-300型包衣锅(湖南中诚制药机械厂);RC-8D型溶出度测试仪(天津市光学仪器厂)。

### 1.2 药品与试剂

<sup>Δ</sup> 基金项目:浙江省高技能人才培养和技术创新活动计划项目(No.2011R30051)

\* 副教授,硕士。研究方向:药物新剂型与新制剂。电话:0576-88662270。E-mail:sl\_1026@126.com

赖诺普利迟释型缓释片(台州职业技术学院自制,批号:20130720,规格:每片30 mg);赖诺普利片(上海信宜万象药业股份有限公司,批号:110701,规格:每片10 mg);赖诺普利原料药(浙江华海药业股份有限公司,批号:C5170-11-031,纯度:91.2%);赖诺普利对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100814-200701,纯度:99.0%);HPMC、EC、聚维酮(PVP)、微晶纤维素(MCC)均为药用辅料;PEG(江苏强盛化工有限公司,型号:PEG-1000,批号:20101208,化学纯);乙腈为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 赖诺普利迟释型缓释片的制备<sup>[9]</sup>

2.1.1 缓释片芯的制备 将赖诺普利和HPMC、乳糖等辅料分别过80目筛,取处方量混匀,用10%PVP乙醇溶液制成软材,过18目筛,制粒,50~60℃干燥,再过16目筛整粒。在制好的干燥颗粒中加入硬脂酸镁和微粉硅胶,混匀,压片,制得每片含赖诺普利30 mg的片芯待用,硬度保持在70 N左右。

2.1.2 迟释型包衣片的制备 取EC和PEG,将其溶解在乙醇和丙酮的混合溶液中,作为包衣液。将制好的缓释片芯放入包衣锅中进行包衣,控制包衣增质量在2%左右。

### 2.2 体外释放度的测定

2.2.1 色谱条件 色谱柱:Zorbax SB-C<sub>18</sub>(150 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:0.02 mol/L磷酸盐缓冲液(pH 5.5)-乙腈(94:6, V/V),流速:1 ml/min;检测波长:215 nm;柱温:55℃;进样量:20 μl。

2.2.2 专属性考察 取所制备的赖诺普利迟释型缓释片(或除赖诺普利的空白辅料),研细,取细粉适量,置于50 ml量瓶中,加纯化水适量,超声10 min使溶解,加纯化水稀释,定容至刻度,摇匀,滤过,取续滤液作为供试品溶液(或空白辅料溶液)。另取赖诺普利对照品溶液和上述2种溶液,按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱,详见图1。

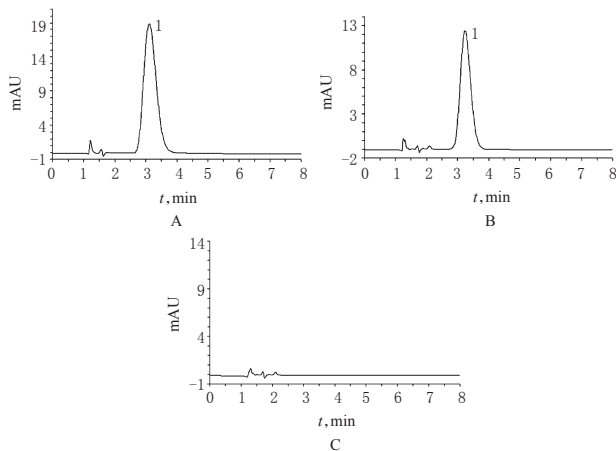


图1 高效液相色谱图

A.对照品;B.供试品;C.空白辅料;1.赖诺普利

Fig 1 HPLC chromatograms

A. substance control; B. test sample; C. blank excipients; 1. lisinopril

由图1可见,赖诺普利的保留时间约为3.11 min,空白辅料溶液在赖诺普利色谱峰位置无吸收峰,即空白辅料对赖诺普利检测无干扰,表明本方法专属性强。

2.2.3 线性关系考察 精密称取赖诺普利对照品10.4 mg,加纯化水溶解并定容至50 ml制成贮备液。精密移取贮备液0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0 ml,分别用纯化水稀释定容至10

ml制成系列溶液,按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以峰面积(A)为纵坐标、质量浓度(c)为横坐标进行线性回归分析,得回归方程为 $A=23.656 2c+34.239 6$ ( $r=0.999 8$ ,  $n=7$ )。结果表明,赖诺普利检测质量浓度的线性范围为4.74~151.76 μg/ml。

2.2.4 回收率试验 分别以0.1 mol/L盐酸溶液和纯化水为溶剂,制备赖诺普利质量浓度分别为10、80、150 μg/ml的对照品溶液,加入相应处方量的辅料,进样测定,记录峰面积。以测得峰面积与相同浓度的赖诺普利对照品溶液进样测得的峰面积之比计算回收率。结果盐酸溶液和纯化水为溶剂的对照品溶液的回收率分别为98.93%、99.78%、98.83%和97.41%、99.15%、100.33%,平均回收率分别为99.18%和98.96%,RSD为0.45%和0.52%( $n=3$ )。

2.2.5 释放度测定<sup>[10-11]</sup> 采用2010年版《中国药典》(二部)附录XC第二法装置(浆法),按照附录XD第二法规定操作,以0.1 mol/L盐酸溶液900 ml为释放介质,转速50 r/min,介质温度(37±0.5)℃。取自制赖诺普利迟释型缓释片投入溶出杯中,于0.5、1、2 h取样6 ml,并补加同体积、同温度的释放介质。将释放液用0.45 μm微孔滤膜滤过,取续滤液进样测定,记录峰面积,代入回归方程计算浓度和累积释放度(Q)。2 h后,再将自制赖诺普利迟释型缓释片取出投入装有900 ml温度为(37±0.5)℃纯化水的溶出杯中,于3、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22 h取样,同上述方法测定并计算累积释放度。

### 2.3 处方优化

笔者前期分别对片芯骨架材料种类、型号和用量,填充剂种类和用量,黏合剂种类,包衣阻滞材料种类,致孔剂种类、型号和用量等进行了单因素考察。初步试验结果表明,片芯中骨架材料HPMC型号、用量和包衣材料PEG的用量对赖诺普利迟释型缓释片的累积释放度有显著影响。本研究以6、10、16、22 h的累积释放度( $Q_{6h}$ 、 $Q_{10h}$ 、 $Q_{16h}$ 、 $Q_{22h}$ )为指标进行综合评分,综合评分计算公式为<sup>[6]</sup>: $L=|Q_{6h}-0| \times 100+|Q_{10h}-30\%| \times 100+|Q_{16h}-70\%| \times 100+|Q_{22h}-100\%| \times 100$ ,L越小表明其与所定释放度标准越接近。采用3因素3水平正交试验优化HPMC型号(A)、用量(B,占片芯质量比例)和PEG用量(C,占片芯质量比例)。以 $Q_{6h}$ 考察药物延迟释放情况, $Q_{10h}$ 和 $Q_{16h}$ 考察药物缓慢释放情况, $Q_{22h}$ 考察药物是否释放完全。正交试验因素与水平见表1,结果与极差分析见表2,方差分析结果见表3。

表1 正交试验因素与水平

Tab 1 Factors and levels of orthogonal test

水平	因素		
	A	B, %	C, %
1	K4M	20	20
2	K15M	35	30
3	K100M	50	40

由表2和表3结果可知,各因素对赖诺普利迟释型缓释片的累积释放度影响程度依次为C>A>B,即PEG用量的影响最为显著。最优组合为A<sub>3</sub>B<sub>3</sub>C<sub>3</sub>,即处方中HPMC型号为K100M,HPMC占片芯质量比例为35%,PEG占片芯质量比例为40%。故600片赖诺普利迟释型缓释片的最优处方为赖诺普利18 g、乳糖54 g、HPMC(K100M)48 g、PEG 1.6 g、10%PVP乙醇溶液适量、硬脂酸镁1%、微粉硅胶1%、EC 2.4 g。

### 2.4 验证试验

按照最优处方及制备工艺制备3批次的赖诺普利迟释型

表2 正交试验结果与极差分析

Tab 2 Results and range analysis of orthogonal test

编号	因素			指标				
	A	B	C	$Q_{6h},\%$	$Q_{10h},\%$	$Q_{16h},\%$	$Q_{22h},\%$	L
1	1	1	1	5.81	23.94	51.75	74.20	55.92
2	1	2	2	27.64	50.87	77.50	90.30	65.71
3	1	3	3	29.31	50.77	74.11	89.00	65.19
4	2	1	2	6.24	13.15	37.22	58.20	97.67
5	2	2	3	22.80	45.01	71.51	85.50	53.82
6	2	3	1	26.63	46.78	69.44	85.20	58.77
7	3	1	3	13.97	31.97	61.37	84.12	40.45
8	3	2	1	17.93	36.44	64.03	84.60	45.74
9	3	3	2	30.09	51.67	76.35	89.20	68.91
Ij	62.27	64.68	53.48					
IIj	70.09	55.09	77.43					
IIIj	51.70	64.29	53.15					
Rj	18.39	9.59	24.28					

表3 正交试验方差分析结果

Tab 3 Analysis result of variance of orthogonal test

方差来源	偏差平方和	自由度	均方	F	P
A	510.91	2	255.46	2.89	0.11
B	176.76	2	88.38	1.00	0.41
C	1163.22	2	581.61	6.58	0.02
误差	2183.38	8			

注:  $F_{0.05}(2,2)=19.00$ Note:  $F_{0.05}(2,2)=19.00$ 

缓释片,对其进行验证试验。结果3批次样品的 $Q_{6h}$ 分别为12.65%、10.32%、10.54%,均值为11.17%; $Q_{10h}$ 分别为28.55%、29.64%、30.47%,均值为29.55%; $Q_{16h}$ 分别为65.13%、58.49%、63.52%,均值为62.38%; $Q_{22h}$ 分别为80.70%、84.25%、82.93%,均值为82.63%;L分别为38.27、37.94、34.56,RSD为2.05%。这表明最优处方所制得的赖诺普利迟释型缓释片体外释放与标准值偏离小,批次间偏差小,优化后的处方条件可靠。采用相似因子法判断不同批次产品体外释放曲线的相似程度,结果表明,3批次样品间释放曲线无显著差异,产品处方与制备工艺重现性良好,处方与制备工艺可行。

### 2.5 自制产品与市售片的对比

取自制赖诺普利缓释片芯、自制赖诺普利迟释型缓释片和市售赖诺普利片,采用“2.2.5”项下方法测定体外累积释放度,其中市售片在5、10、15、20、30、45、60 min取样,赖诺普利缓释片芯在0.5、1、2、4、6、8、10、12、14 h取样,赖诺普利迟释型缓释片取样时间按“2.2.5”项下规定,对三者的释放情况进行对比。3种制剂的体外释放曲线见图2。

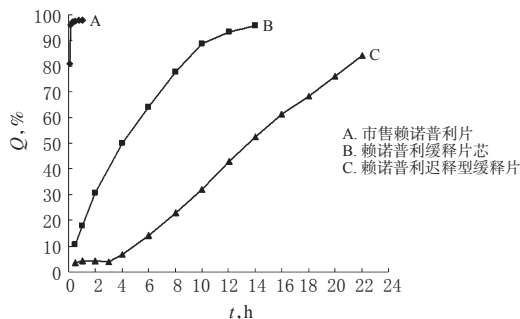


图2 3种制剂的体外释放曲线

Fig 2 Drug release curves of different preparations in vitro

由图2可见,市售赖诺普利片的 $Q_{5min}$ 即达到80%以上, $Q_{1h}$

为97.95%;自制赖诺普利缓释片芯的 $Q_{10h}$ 才达到80%以上, $Q_{14h}$ 为95.60%;自制赖诺普利迟释型缓释片的 $Q_{6h}$ 仅为13.97%, $Q_{22h}$ 为84.12%。结果表明,自制赖诺普利迟释型缓释片具有较好的延迟释放和缓慢释放的效果。

### 2.6 释放机制

对自制赖诺普利迟释型缓释片累积释放度-时间数据进行方程拟合,因设计片剂延迟4 h释放,故方程拟合时间设为 $t-4$ ,结果见表4。

表4 赖诺普利迟释型缓释片的体外释放曲线方程拟合

Tab 4 The fitted equations of drug release curves of Lisinopril delayed-onset sustained release tablet

动力学模型	拟合方程	r
零级释放	$Q=4.4068(t-4)+6.4302$	0.9986
一级释放	$\ln(100-Q)=-0.0944(t-4)+4.7013$	0.9789
Higuchi方程	$Q=19.546(t-4)^{1/2}-7.2749$	0.9586
Peppas方程	$\lg Q=0.0555\lg(t-4)+1.0624$	0.9425

以r越接近1则拟合效果越好进行判断。表4结果表明,在4 h的延迟时间过后,赖诺普利迟释型缓释片更接近于零级释放。从释放过程和数据推论,自制赖诺普利迟释型缓释片在初始阶段包衣材料PEG逐渐溶解,从而形成释药通道,片芯表面的药物在溶解后通过孔道扩散出来,形成一个浓度较低的平台(一般不超过含量的10%);水分持续通过孔道进入片芯使其骨架材料HPMC吸水溶胀,阻碍内部药物释放,产生释药迟滞(以释放量 $<10\%$ 作为迟释的时间指标);当片芯中骨架材料溶胀完全并开始溶蚀后,片芯内部药物以一定速度缓慢释放<sup>[12]</sup>。

### 3 讨论

在选择片芯骨架材料时,笔者曾考察了卡波姆940、壳聚糖和HPMC(K4M)、HPMC(K15M)、HPMC(K100M)的不同作用。加入壳聚糖后,赖诺普利释放较快,缓释效果不显著;加入卡波姆后,颗粒较为蓬松,不利于压片;加入HPMC后,颗粒美观、易于压片,缓释效果明显,且不同型号和用量的HPMC对赖诺普利释放影响显著。这主要与形成的凝胶层黏度和厚度有关,故笔者在正交设计试验中对HPMC的型号和用量进行了优化。

对包衣阻滞材料种类,主要考察了EC和醋酸纤维素,EC在包衣溶剂(乙醇-丙酮为2:1)中溶解较快且包衣过程顺畅,因此选择EC作为包衣阻滞材料。

致孔剂主要考察了PEG不同型号、PVP(K30)和HPMC(K4M)。HPMC在包衣溶剂中溶解困难,不利于包衣;PVP作为致孔剂,药物释放较快,可能与PVP溶胀后导致水分进入较慢、不利于片芯中的HPMC形成凝胶层有关;PEG作为致孔剂,有明显的迟释效果,但所考察的PEG型号(1000、1500、4000)对迟释影响并不显著。综合考虑在包衣溶剂中的溶解性及迟释效果,使用型号为1000的PEG作为致孔剂。对其用量的考察表明,增加PEG用量对赖诺普利释放影响显著,在正交设计试验中对PEG用量进行优化,结果表明PEG用量40%为佳。

本研究先制备缓释片芯,再进行迟释包衣制备赖诺普利迟释型缓释片,以实现延迟4 h释放药物和缓慢释放22 h的目的。药物释放受到包衣膜中致孔剂种类和用量、包衣膜厚度、骨架材料种类和用量等的综合影响,释药机制独特。本产品设计为临睡前服用,凌晨开始缓慢释放,符合人体血压时变化特点,并能持续在白天缓慢释放、平稳降压,发挥较好的治疗作用。

# 铜离子还原能力法结合星点设计-效应面法优选锁阳抗氧化物质的提取工艺<sup>Δ</sup>

李 辉<sup>1,2\*</sup>, 王晓飞<sup>2</sup>, 刘铭佩<sup>2</sup>, 韩姗姗<sup>1,2</sup>, 焦海胜<sup>2#</sup>(1. 兰州大学药学院, 兰州 730030; 2. 兰州大学第二医院, 兰州 730030)

中图分类号 R283;R284.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)13-1821-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.13.29

**摘要** 目的:优化锁阳中抗氧化物质的提取工艺。方法:以液料比、乙醇体积分数、提取时间为自变量,对锁阳提取物采用铜离子还原能力(CUPRAC)法测得的抗氧化活性为因变量,用星点设计-效应面法预测最优提取工艺。结果:预测的最优提取工艺条件为液料比13:1、乙醇体积分数50%、提取时间1.5 h。经验证,该工艺提取的锁阳提取物抗氧化活性没食子酸量为51.00 mg/g,与预测值49.68 mg/g比较偏差较小。结论:应用CUPRAC法结合星点设计-效应面法能够有效优选锁阳抗氧化物质的提取工艺。

**关键词** 锁阳;星点设计-效应面法;CUPRAC法;抗氧化活性;提取工艺;优化

## Optimal Extraction Process of Antioxidant Substances from *Cynomorium songaricum* by CUPRAC and Central Composite Design-Response Surface Methodology

LI Hui<sup>1,2</sup>, WANG Xiao-fei<sup>2</sup>, LIU Ming-pei<sup>2</sup>, HAN Shan-shan<sup>1,2</sup>, JIAO Hai-sheng<sup>2</sup>(1.College of Pharmacy, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; 2.Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To optimize the extraction process of antioxidant substances from *Cynomorium songaricum*. METHODS: With the independent variables of liquid-material ratio, the volume fraction of ethanol and extraction time, the dependent variable of antioxidant activity was determined by Cupric reducing antioxidant power (CUPRAC). Central composite design-response surface methodology was conducted to predict the optimal extraction process. RESULTS: The predicted extraction process of *C. songaricum* was as follows as the liquid-material ratio of 13:1, the volume fraction of ethanol of 50% and extraction time of 1.5 h. It was verified that the amount of antioxidant activity of gallic acid from *C. songaricum* was 51.00 mg/g, which had small deviation when compared with the prediction value of 49.68 mg/g. CONCLUSIONS: The combination application of CUPRAC and central composite design-response surface methodology can effectively optimize the extraction process of antioxidant substances from *C. songaricum* and the optimized extraction process is applicable for the extraction of antioxidant substances from *C. songaricum*.

**KEYWORDS** *Cynomorium songaricum*; Central composite design-response surface methodology; Cupric reducing antioxidant power method; Antioxidant activity; Extraction process; Optimization

## 参考文献

- [1] 杨逸卫. 赖诺普利的临床应用进展[J]. 世界临床药物, 2003, 24(10): 629.
- [2] 张丽霞, 赵海燕, 张石革. 血管紧张素转换酶抑制剂的研究与应用进展[J]. 中国药房, 2007, 18(35): 2 784.
- [3] Margus V, Sirje H, Tatjana S, et al. Effect of lisinopril on twenty-four-hour blood pressure in patients with mild to moderate hypertension[J]. *Seminars in Cardiology*, 2005, 11(3): 106.
- [4] 黄荻, 丁莉坤, 丁黎, 等. 复方赖诺普利片人体药动学研究[J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(4): 304.
- [5] 李林芝, 张兴平. 高血压的时间治疗学[J]. 国际心血管病杂志, 2012, 39(5): 282.
- [6] 杜璇, 屠锡德, 周建平. 硝苯地平延迟起释型缓释片的制备及体外释放[J]. 中国药科大学学报, 2008, 39(5): 412.
- [7] 骆快燕, 姚彤炜, 黄安琪. 卡托普利延迟起释型缓释片的研制[J]. 中国现代应用药学杂志, 2005, 22(3): 224.
- [8] 曹德英. 药物剂型与制剂设计[M]. 北京: 化学工业出版社, 2009: 266-268.
- [9] 徐莹莹, 石雷, 潘佩瑶, 等. 一种赖诺普利迟释缓释剂及其制备方法. 中国: 103006612 [P]. 2012-12-28.
- [10] 潘佩瑶, 石雷, 陈丹丹, 等. 赖诺普利迟释型缓释片体外释放度的测定[J]. 现代医药卫生, 2013, 29(13): 1 958.
- [11] 纪立伟, 范田园, 陈桂兰, 等. 盐酸地尔硫草延迟释放片的制备[J]. 中国医药工业杂志, 2005, 36(3): 155.
- [12] 陆彬. 药物新剂型与新技术[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 431-433.

Δ 基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金(No. lzujbky 2013-46); 兰州大学第二医院院内中医药项目(No. YJzy2013-30)

\* 硕士研究生. 研究方向: 药物新剂型. E-mail: huili2012@lzu.cn  
# 通信作者: 教授, 硕士生导师. 研究方向: 药物新剂型、新技术. 电话: 0931-8942571. E-mail: ldeyjh@sohu.com

(收稿日期: 2014-06-15 修回日期: 2014-08-04)

(编辑: 邹丽娟)